MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Solution PrVENTOLIN® pour respirateur

solution de sulfate de salbutamol

5 mg/mL

PrVENTOLIN NEBULES® P.F.

solution de sulfate de salbutamol

ampoules de 2,5 mg/2,5 mL et de 5 mg/2,5 mL

Bronchodilatateur
(agoniste des récepteurs β_2-adrénergiques)

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga, Ontario
L5N 6L4

Date de révision :
02 octobre 2014

Numéro de contrôle : 176342

©*2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.*
®*VENTOLIN et VENTOLIN NEBULES sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.*

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....11
SURDOSAGE.....14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....17

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....18
ESSAIS CLINIQUES.....19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....21
TOXICOLOGIE.....23
RÉFÉRENCES.....25

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....32

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....37

Solution [Pr]VENTOLIN® pour respirateur et [Pr]VENTOLIN NEBULES® P.F.

sulfate de salbutamol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Solution pour respirateur/5 mg de salbutamol base/mL	Chlorure de benzalkonium, acide sulfurique dilué et eau.
	Nebules/dose unitaire de 2,5 ou 5 mg de salbutamol base/2,5 mL	Chlorure de sodium, acide sulfurique dilué et eau.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants (5 ans et plus) :
Les solutions VENTOLIN® (sulfate de salbutamol) pour respirateur sont indiquées pour :

- le traitement d'un bronchospasme sévère associé à une exacerbation de la bronchite chronique et de l'asthme bronchique. Elles peuvent être administrées par nébulisation humide. Lorsqu'on administre les solutions de salbutamol pour respirateur à l'aide d'un nébuliseur, on doit utiliser de l'air comprimé ou de l'oxygène.

Pédiatrie (< 5 ans) :
Les données sont insuffisantes pour recommander l'emploi du médicament chez les enfants de moins de 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant et ceux qui présentent une tachyarythmie (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

- Comme agent tocolytique chez les patientes susceptibles d'accoucher prématurément ou de faire une fausse couche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le patient doit toujours avoir sur lui du salbutamol sous forme d'aérosol ou de poudre sèche pour pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas d'une crise d'asthme. Si le traitement n'améliore pas de façon significative les symptômes du patient ou si l'état de celui-ci se détériore, il faut consulter un médecin qui verra à changer le plan de traitement. Si la dyspnée est aiguë ou si elle s'aggrave rapidement, il convient de consulter un médecin immédiatement.

Chez l'enfant, le recours à l'un de ces dispositifs d'administration dépend de la capacité de l'enfant à apprendre le maniement du dispositif en question. Quand l'enfant l'utilise, il doit être assisté ou surveillé par un adulte qui en connaît le bon fonctionnement.

La solution VENTOLIN® pour respirateur et VENTOLIN NEBULES® P.F. sont destinés à l'inhalation par la bouche uniquement et ne doivent pas être avalés ni administrés par injection.

Un petit nombre de cas de glaucome aigu à angle fermé a été signalé chez des patients qui avaient reçu par nébuliseur une association de VENTOLIN® et de bromure d'ipratropium. Par conséquent, la prudence est de mise quand on administre VENTOLIN® et un anticholinergique par nébuliseur. Les patients doivent être bien renseignés sur la façon d'utiliser ces produits et être avertis d'éviter tout contact du liquide ou de la brume de ces médicaments avec les yeux.

Usage d'anti-inflammatoires

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire (un corticostéroïde, p. ex.) doit être ajouté au schéma thérapeutique si le salbutamol en inhalation doit être utilisé tous les jours (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il est essentiel que le médecin informe le patient que son état de santé devra être évalué plus à fond si jamais son asthme s'aggrave.

Cardiovasculaire

Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs β_2-adrénergiques, y compris le salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants du point de vue clinique. La prudence est donc de mise chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, tout particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension. Une attention et une surveillance particulières s'imposent quand le médicament est administré à des patients présentant une sténose hypertrophique sous-aortique, car le gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut augmenter, accroissant ainsi la charge de travail imposée au ventricule gauche.

Des décès ont été signalés à la suite d'un usage excessif de sympathomimétiques en inhalation chez des patients souffrant d'asthme. La cause exacte de ces décès est inconnue, bien qu'on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme sévère, et à l'hypoxie qui s'en est suivie.

Endocrinien/métabolisme

Effets métaboliques
À l'exemple d'autres agents ß-adrénergiques, le salbutamol peut induire des altérations métaboliques réversibles, comme une hypokaliémie potentiellement grave, particulièrement après l'administration par nébulisation et tout spécialement après l'administration par perfusion. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu sévère, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes ou des diurétiques, tout comme une hypoxie, peuvent aggraver l'hypokaliémie. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies. Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients atteints de diabète sucré, car le salbutamol peut provoquer une hyperglycémie réversible quand il est administré par nébulisation, et tout particulièrement par perfusion. Il est possible que les patients diabétiques ne puissent compenser cet effet. Des cas d'acidocétose ont d'ailleurs été signalés. L'administration concomitante de corticostéroïdes peut exacerber cet effet.

L'acidose lactique a été signalée très rarement lors de l'administration de doses thérapeutiques élevées d'un bêta-agoniste à courte durée d'action par voie intraveineuse ou par nébulisation, surtout chez des patients traités pour une exacerbation aiguë de l'asthme (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Une hyperlactatémie peut entraîner la dyspnée et une hyperventilation compensatoire, qui pourraient être interprétées à tort comme un signe de l'échec du traitement de l'asthme et donner lieu à une intensification inappropriée du traitement par le bêta-agoniste à courte durée d'action. Par conséquent, on recommande de surveiller les patients à la recherche d'une élévation des concentrations sériques de lactate et de l'acidose métabolique qui s'ensuit dans ce contexte.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie.

Hypersensibilité
Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration de sulfate de salbutamol, comme en font foi les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'hypotension, d'anaphylaxie et d'œdème oropharyngé.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une réponse particulièrement accrue aux amines sympathomimétiques.

Neurologique
On doit faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des troubles convulsifs.

Respiratoire
Comme avec tout autre traitement par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par un accroissement immédiat de la respiration sifflante après administration. On doit traiter le patient immédiatement par une autre préparation ou par un autre bronchodilatateur en inhalation à action rapide pour soulager les symptômes d'asthme soudains. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de la solution VENTOLIN® pour respirateur ou de VENTOLIN NEBULES®, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instituer un autre traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). La cause de l'état réfractaire ou du décès est inconnue, mais dans les cas de décès on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme sévère et à l'hypoxie qui s'en est suivie.

On a fait état de plusieurs cas de décès par hypoxie et par pneumothorax après l'utilisation d'un respirateur à pression positive intermittente lors de crises d'asthme aiguës. Cette façon d'administrer le médicament pourrait ne pas être efficace chez les patients souffrant d'une obstruction sévère et d'une résistance nettement accrue des voies respiratoires et pourrait induire une hypercapnie ou une hypoxie sévères. Pendant un traitement par ventilation intermittente, il est fortement suggéré de surveiller la concentration des gaz artériels. En présence d'hypoxie et de pneumothorax ou de bronchospasme paradoxal, il convient de cesser immédiatement l'administration du médicament et d'instaurer un traitement de rechange, car, dans les cas signalés, les patients n'ont répondu à aucune autre forme de traitement tant que l'administration du médicament n'avait pas été interrompue.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le salbutamol est utilisé couramment depuis de nombreuses années chez l'humain, sans conséquence grave apparente. Toutefois, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, et il existe peu de publications relatives à l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse. L'administration de médicaments pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages anticipés pour la mère sont plus importants que les risques possibles pour le fœtus (voir la section TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Selon les données de pharmacovigilance à l'échelle mondiale, de rares cas d'anomalies congénitales diverses, y compris des fissures palatines et des malformations de membres, ont été observés chez les enfants de patientes traitées par le salbutamol. Certaines des mères prenaient plusieurs médicaments pendant leur grossesse. Étant donné que la survenue de malformations n'est pas un phénomène constant et que le taux de référence pour les anomalies congénitales est de 2 à 3 %, aucun lien avec la prise de salbutamol ne peut être établi.

Travail et accouchement : Bien qu'il n'existe aucun compte rendu sur l'emploi de salbutamol en inhalation pendant le travail et l'accouchement, des doses élevées de salbutamol administrées par voie intraveineuse pourraient inhiber les contractions utérines. Bien que la probabilité de survenue d'un tel effet soit extrêmement faible après l'utilisation de préparations pour inhalation, elle ne doit pas moins demeurer présente à l'esprit. D'après certaines publications, le salbutamol par voie orale a retardé les contractions prématurées, mais il n'existe pas d'études bien contrôlées qui montrent que le médicament arrête les contractions prématurées ou prévient l'apparition des contractions à terme. Par conséquent, il faut être prudent quand on prescrit la solution VENTOLIN® pour respirateur ou VENTOLIN NEBULES® à une femme enceinte pour soulager un bronchospasme afin d'éviter d'interférer avec la contractilité utérine.

Femmes qui allaitent : Le salbutamol passe probablement dans le lait maternel, et comme il est associé à un pouvoir tumorigène chez l'animal, on doit décider d'arrêter soit le traitement, soit l'allaitement, selon l'importance que revêt la prise du médicament pour la santé de la mère. On ignore toutefois si le salbutamol présent dans le lait maternel exerce des effets nocifs sur le nouveau-né.

Pédiatrie (5 – 12 ans) :

Solution VENTOLIN® pour respirateur et VENTOLIN NEBULES®
Chez l'enfant, la solution VENTOLIN® pour respirateur et VENTOLIN NEBULES® doivent être utilisés sous la surveillance d'un adulte qui connaît le mode d'emploi approprié du nébuliseur et/ou du respirateur (et de la solution VENTOLIN® pour respirateur et/ou de VENTOLIN NEBULES®) et qui se conformera aux directives du médecin.

Chez l'enfant, l'usage du médicament a été associé à l'hyperactivité dans de rares cas. On a signalé, à l'occasion, des troubles du sommeil, des hallucinations ou des cas de psychose atypique.

Pédiatrie (< 5 ans) : Les données sont insuffisantes pour recommander l'emploi du médicament chez les enfants de moins de 5 ans.

Surveillance et épreuves de laboratoire
La prise en charge de l'asthme doit normalement s'inscrire dans une démarche thérapeutique par étapes, et l'évolution de la réponse du patient au traitement doit être suivie selon les signes cliniques et à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

Surveillance de la maîtrise de l'asthme
Si l'effet du salbutamol ne dure pas au moins trois heures, à une dose qui était auparavant efficace, il y a détérioration de l'état du patient. On doit alors communiquer sans tarder avec un médecin. Les patients doivent être avisés de ne pas prendre plus que la dose recommandée, car des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament peuvent survenir.

Un usage accru d'agonistes β_2-adrénergiques en inhalation à délai d'action rapide et à courte durée d'action pour maîtriser les symptômes d'asthme traduit généralement une détérioration de la maîtrise de l'asthme et commande la réévaluation du plan de traitement. En cas d'aggravation de l'asthme, il ne convient pas d'accroître l'usage du β_2-agoniste seulement, surtout pendant une période prolongée. Si la dyspnée est aiguë ou s'aggrave rapidement, un médecin doit être consulté immédiatement. Comme une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de mettre la vie du patient en danger, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager d'instaurer une corticothérapie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie : Comme avec tout autre β_2-agoniste, une attention spéciale s'impose lorsque la solution VENTOLIN® pour respirateur et VENTOLIN NEBULES® sont utilisés chez des personnes âgées qui présentent une affection cardiovasculaire concomitante pouvant être aggravée par cette classe de médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables sont énumérés ci-après; les termes définissant leur fréquence sont les suivants : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100 et < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1 000 et < 1/100), rare ($\geq$ 1/10 000 et < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000), signalements isolés y compris. En général, la détermination des effets très fréquents et fréquents se fonde sur les données d'études cliniques; la détermination des effets rares, très rares et de fréquence indéterminée, sur les données issues de déclarations spontanées.

Comme pour d'autres traitements bronchodilatateurs en inhalation, la possibilité de survenue d'un bronchospasme paradoxal doit toujours être présente à l'esprit. Le cas échéant, le traitement doit être immédiatement interrompu et remplacé par un autre.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les ß$_2$-agonistes, principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Une vasodilatation périphérique et une faible augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque peuvent survenir chez certains patients. Des cas d'arythmies

cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) ont été signalés, habituellement chez des patients prédisposés.

La nervosité et les tremblements sont les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'administration de salbutamol sous forme de poudre sèche, d'aérosol ou de solution pour respirateur. Chez certains patients, le salbutamol en inhalation pourrait causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les agonistes des récepteurs $ß_2$-adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit.

D'autres effets indésirables ont été signalés : céphalées, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, nausées, faiblesse et étourdissements.

Parmi les effets indésirables rares, mentionnons : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficultés à uriner, hypertension, angine, vomissements, vertiges, stimulation du système nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate telles qu'œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, œdème oropharyngé, anaphylaxie et état de choc ont été signalées, mais très rarement.

Chez l'enfant, l'usage du médicament a été associé à l'hyperactivité dans de rares cas. On a signalé, à l'occasion, des troubles du sommeil, des hallucinations ou des cas de psychose atypique.

L'acidose lactique a également été signalée très rarement chez des patients recevant du salbutamol par voie intraveineuse ou par nébulisation pour le traitement d'une exacerbation aiguë de l'asthme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Type de médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	C	Peuvent potentialiser les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire.	Le salbutamol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des antidépresseurs tricycliques.
Autres bronchodilatateurs sympathomimétiques en inhalation et épinéphrine	C	Peuvent entraîner des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire.	On ne doit pas administrer conjointement du salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique en inhalation ou de l'épinéphrine. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, par une voie quelconque, à un patient qui utilise déjà du salbutamol par inhalation, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence. Il faut que l'administration concomitante de ces médicaments soit adaptée aux besoins de chaque patient et ne soit pas effectuée de façon systématique. Si l'utilisation régulière d'une telle association s'impose, il faut envisager un autre traitement.
Bêtabloquants	C	Peuvent contrer l'action du salbutamol.	L'administration conjointe du salbutamol et des bêtabloquants, surtout les non-cardiosélectifs, comme le propranolol, est habituellement déconseillée.
Diurétiques	C	Peuvent entraîner des modifications du tracé ECG et/ou l'hypokaliémie bien que la pertinence clinique de ce phénomène ne soit pas connue.	Les modifications du tracé ECG et/ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, p. ex.) peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de β-agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un β-agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium.

Type de médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Digoxine	C	Le salbutamol peut entraîner une diminution des taux sériques de digoxine, bien que la pertinence clinique de ces observations chez les sujets atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du salbutamol et de la digoxine sur une base régulière soit inconnue.	Des diminutions moyennes des taux sériques de digoxine de 16 % et 22 % ont été observées après l'administration d'une dose unique de salbutamol par voie intraveineuse et par voie orale respectivement, chez des volontaires sains qui ont reçu de la digoxine pendant 10 jours. Il serait néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent de la digoxine et du salbutamol en concomitance.
Bromure d'ipratropium	C	Des cas de glaucome aigu à angle fermé ont été signalés avec l'administration concomitante.	Un petit nombre de cas de glaucome aigu à angle fermé a été signalé chez des patients qui avaient reçu par nébuliseur une association de salbutamol et de bromure d'ipratropium. Par conséquent, la prudence est de mise quand on administre du salbutamol et un anticholinergique par nébuliseur. Les patients doivent être bien renseignés sur la façon d'utiliser ces produits et être avertis d'éviter tout contact du liquide ou de la brume de ces médicaments avec les yeux.

Légende : C = Énoncé de classe

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient dont la réponse doit être surveillée régulièrement par le médecin prescripteur.

Chez les patients asthmatiques, un anti-inflammatoire (un corticostéroïde, p. ex.) doit être ajouté au schéma thérapeutique si le salbutamol doit être utilisé plus de deux fois par jour, régulièrement ou pendant une période prolongée, afin de soulager les symptômes.

Dans les cas d'asthme bronchique, un plus grand besoin d'utiliser la solution VENTOLIN® (sulfate de salbutamol) pour respirateur ou VENTOLIN NEBULES® signifie généralement que l'état du patient s'aggrave et que son plan de traitement doit être réévalué.

Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel ou si ses effets durent moins de trois heures, le patient doit consulter sans tarder un médecin, car cela signifie habituellement que son état s'aggrave.

Comme il peut y avoir des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament, la dose ou la fréquence d'administration ne devrait être augmentée que sur le conseil d'un médecin. Cependant, si, dans les cas d'une crise plus sévère, la dose habituelle ne suffit plus, il peut être nécessaire d'augmenter le nombre de prises. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus près.

La solution VENTOLIN® pour respirateur peut être préférée dans le traitement d'un bronchospasme sévère associé à des exacerbations de bronchite chronique et d'asthme bronchique.

Posologie recommandée et modification posologique

Solution VENTOLIN® pour respirateur

Adultes et adolescents de 13 ans et plus : Chez l'adulte, on doit diluer de 0,5 mL à 1 mL de solution VENTOLIN® pour respirateur (soit de 2,5 à 5 mg de salbutamol) dans 2 à 5 mL ou plus de solution physiologique salée stérile. Le traitement peut être répété 4 fois par jour, si nécessaire.

Enfants (de 5 à 12 ans) : Pour un traitement unique, la dose moyenne est de 0,25 à 0,5 mL de solution VENTOLIN® pour respirateur (soit de 1,25 à 2,5 mg de salbutamol) dilué dans 2 à 5 mL ou plus de solution physiologique salée stérile. S'il s'agit d'un cas plus réfractaire, la dose unique peut être augmentée à 1 mL (5 mg de salbutamol). Le traitement peut être répété 4 fois par jour, si nécessaire.

Si une crise plus sévère ne cède pas malgré l'administration de la dose habituelle, il peut être nécessaire de recourir à d'autres traitements. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus près.

VENTOLIN NEBULES® P.F.

Adultes et adolescents de 13 ans et plus : Le patient ayant besoin de doses uniques de 2,5 mg ou de 5 mg peut utiliser le contenu d'une seule dose unitaire de solution VENTOLIN® pour respirateur (VENTOLIN NEBULES® P.F. à 2,5 mg ou 5 mg de salbutamol). Le traitement peut être répété 4 fois par jour, si nécessaire.

Enfants (de 5 à 12 ans) : Chez l'enfant ayant besoin d'une dose unique de 2,5 mg, on peut utiliser le contenu d'une seule dose unitaire de solution VENTOLIN® pour respirateur (VENTOLIN NEBULES® P.F. à 2,5 mg de salbutamol). Une dose unitaire de 5 mg peut être utilisée s'il s'agit d'un cas plus réfractaire (voir la posologie ci-dessus). Le traitement peut être répété 4 fois par jour, si nécessaire.

Si une crise plus sévère ne cède pas malgré l'administration de la dose habituelle, il peut être nécessaire de recourir à d'autres traitements. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus près.

Oubli d'une dose
Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose à l'heure habituelle, ou avant si sa respiration devient sifflante.

Administration
Pour s'assurer que le patient prend réellement la bonne dose, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit lui apprendre à utiliser correctement le nébuliseur ou le respirateur.

La solution VENTOLIN® pour respirateur ne doit être utilisée que sous la direction d'un médecin, à l'aide d'un respirateur ou d'un nébuliseur. Il y a deux façons d'administrer la solution VENTOLIN® pour respirateur : par nébulisation et par ventilation à pression positive intermittente. La solution ne doit jamais être injectée ni avalée. Lorsqu'elle est administrée à l'aide d'un nébuliseur, on peut utiliser un embout buccal, un masque facial, une pièce en T ou un tube endotrachéal. Le nébuliseur doit être raccordé à une pompe à air ou à oxygène comprimé. Le débit doit se situer entre 6 et 10 L/min. Avec un volume moyen de 3 mL de solution, un traitement unique dure environ 10 minutes. Il est recommandé de préparer une dose à la fois de solution VENTOLIN® pour respirateur ou d'utiliser une dose unitaire (VENTOLIN NEBULES® P.F.).

Lorsque la solution VENTOLIN® pour respirateur est administrée à l'aide d'un respirateur à pression positive intermittente, la pression à l'inspiration est habituellement de 10 à 20 cm H_2O, et la durée du traitement varie de 5 à 20 minutes, selon le patient et le réglage de l'appareil. Cette durée du traitement assure une levée plus graduelle et plus complète du bronchospasme. On a signalé que, lors de crises d'asthme aiguës, l'utilisation d'un respirateur à pression positive intermittente a été, dans plusieurs cas, associée à des cas de décès par hypoxie et par pneumothorax. Ce mode d'administration du médicament peut ne pas être efficace chez les patients présentant une obstruction sévère et occasionner une très forte augmentation de la résistance des voies respiratoires. Il peut donc causer une hypercapnie et une hypoxie sévères. Au cours d'un traitement par ventilation à pression positive intermittente, il est fortement souhaitable de surveiller la concentration des gaz artériels. S'il y a un risque d'anoxie par hypoventilation, de l'oxygène devrait être ajouté à l'air inspiré.

En milieu hospitalier, la solution VENTOLIN® pour respirateur, diluée (1:5 ou 1:10) dans une solution physiologique salée stérile, doit être utilisée dans les 24 heures suivant sa dilution si elle est conservée à la température ambiante, ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur. Étant donné que l'administration par nébulisation se fait souvent en mode continu, il est probable qu'une certaine quantité de médicament nébulisé soit libérée dans l'environnement immédiat. Par conséquent, VENTOLIN NEBULES® et la solution VENTOLIN® pour respirateur doivent être administrés dans une pièce bien aérée, en particulier dans les hôpitaux où des nébuliseurs sont parfois utilisés chez plusieurs patients en même temps.

Les doses unitaires de VENTOLIN NEBULES® doivent être administrées à l'aide d'un nébuliseur, sous la direction d'un médecin. Les doses unitaires de VENTOLIN

NEBULES® n'ont pas besoin d'être diluées; toutefois, si une durée d'administration prolongée (plus de 10 minutes) est souhaitable, il pourrait être nécessaire de les diluer dans une solution physiologique salée stérile.

Il faut nettoyer et entretenir soigneusement le nébuliseur en suivant de façon très rigoureuse les instructions du fabricant.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Signes et symptômes

Les signes et les symptômes les plus courants d'un surdosage de salbutamol sont des manifestations passagères régies sur le plan pharmacologique par les bêta-agonistes (voir les sections Mises en garde et précautions et Effets indésirables). Un surdosage peut causer les effets suivants : tachycardie, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

L'acidose lactique a été associée à l'administration de doses thérapeutiques élevées et de doses excessives d'un bêta-agoniste à courte durée d'action; par conséquent, en cas de surdose, une surveillance pourrait être indiquée afin de déceler toute augmentation du taux de lactate sérique pouvant donner lieu à une acidose métabolique (surtout si la tachypnée persiste ou s'aggrave malgré la disparition des autres signes de bronchospasme comme la respiration sifflante).

Traitement

On doit envisager d'interrompre l'administration du médicament et d'instaurer le traitement symptomatique approprié. Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation judicieuse d'un bêtabloquant cardiosélectif (le métoprolol ou l'aténolol p. ex.) tout en gardant présent à l'esprit le risque de déclenchement d'une crise d'asthme. Durant l'administration continue de la solution de salbutamol pour respirateur, on peut habituellement contrer les signes de surdosage en cessant l'emploi du médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

En stimulant les récepteurs ß$_2$-adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire, le salbutamol produit une bronchodilatation. Son action se traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire comme le démontrent les mesures spirométriques. Même s'il est reconnu que les récepteurs β_2-adrénergiques sont les récepteurs adrénergiques les plus nombreux dans les muscles lisses des bronches et

que les récepteurs β_1-adrénergiques prédominent dans le cœur, il n'en demeure pas moins que de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques du cœur sont des récepteurs β_2-adrénergiques. La fonction exacte de ces récepteurs n'a pas encore été cernée, mais leur présence porte à croire que même les agonistes ultra-sélectifs des récepteurs β_2-adrénergiques peuvent exercer des effets sur le cœur. Aux doses thérapeutiques, le salbutamol n'agit presque pas sur les récepteurs ß$_1$-adrénergiques du muscle cardiaque.

Une diminution mesurable de la résistance des voies respiratoires s'observe habituellement dans les 5 à 15 minutes suivant l'inhalation du salbutamol. L'effet maximal sur la fonction pulmonaire s'obtient généralement après 60 à 90 minutes, et une bronchodilatation significative persiste de 3 à 6 heures.

Pharmacocinétique

Après inhalation des doses de salbutamol recommandées, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Après l'administration de 100 µg de salbutamol tritié en aérosol à deux volontaires sains, les taux plasmatiques de radioactivité étaient négligeables, 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. Les concentrations plasmatiques du salbutamol peuvent même être plus basses, car la mesure ne différenciait pas la radioactivité due au médicament et celle due à son principal métabolite, un ester sulfate. Dans une étude distincte, les taux plasmatiques de salbutamol ont varié, chez dix enfants asthmatiques, de moins de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL, une heure après l'inhalation de 200 µg de salbutamol.

Cinq asthmatiques ont reçu du salbutamol tritié à l'aide d'un nébuliseur installé sur une pompe à pression positive intermittente. Chez tous les patients, il y a eu au début une augmentation rapide de la concentration plasmatique de la radioactivité totale. Chez 4 des 5 patients, la concentration a continué à augmenter jusqu'à une valeur de pointe atteinte 2 à 4 heures plus tard. Chez tous les patients, le VEMS s'est amélioré, l'effet maximal ayant été enregistré entre 30 minutes et 2 heures plus tard. En moyenne, 12,5 % de la dose initiale ont été récupérés dans l'urine. De toute la radioactivité récupérée, 88 % l'ont été durant les 24 premières heures. Le métabolite retrouvé dans l'urine était le même que celui présent dans le plasma. Pendant les deux premières heures, le rapport salbutamol libre:métabolite était en moyenne de 2:1; à 8 heures, il n'était que de 9:11. Ce renversement du rapport s'est maintenu par la suite.

Une proportion d'environ 10 % de la dose de salbutamol inhalée se retrouve dans les poumons. Une fraction de 85 % du reste du salbutamol administré par aérosol-doseur est avalée. Cependant, puisque la dose est faible (de 100 à 200 µg), la quantité absolue avalée est trop faible pour avoir des effets d'importance clinique. Le salbutamol ne se fixe que faiblement aux protéines plasmatiques. Les résultats obtenus chez des animaux indiquent que, à la suite d'une administration par voie générale, le salbutamol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, mais traverse la barrière placentaire, comme l'a montré une étude effectuée *in vitro* sur un placenta humain isolé et perfusé : une proportion de 2 % et de 3 % du salbutamol qui se trouvait du côté maternel s'est retrouvée du côté fœtal du placenta.

Le salbutamol est métabolisé dans le foie. Son principal métabolite chez l'humain, le salbutamol-O-sulfate, a une activité pharmacologique négligeable. Le salbutamol peut aussi subir une désamination oxydative ou une glucuronoconjugaison, voire les deux.

Chez la plupart des patients, le salbutamol agit plus longtemps que l'isoprénaline, quelle que soit sa voie d'administration, parce qu'il n'est pas un substrat pour le processus de captation cellulaire des catécholamines ni pour l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase. Le salbutamol et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (> 80 %) et dans les fèces (de 5 à 10 %). Les taux plasmatiques sont négligeables après l'administration en aérosol; la demi-vie plasmatique se situe entre 3,8 et 7,1 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Solution VENTOLIN® pour respirateur : Conserver entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Jeter le médicament s'il n'a pas été utilisé dans le mois suivant son ouverture.

VENTOLIN NEBULES® emballés : Conserver entre 2 et 25 °C.

VENTOLIN NEBULES® retirés de leur emballage : Conserver entre 2 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Utiliser dans les trois mois qui suivent.

Solution VENTOLIN® pour respirateur reconstituée
Dans les hôpitaux, la solution VENTOLIN® pour respirateur, diluée (1:5 ou 1:10) dans une solution physiologique salée stérile, doit être utilisée dans les 24 heures qui suivent sa dilution si elle est conservée à la température ambiante, ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur. Les instructions pour la dilution de la solution VENTOLIN® pour respirateur sont données au tableau 2.

À domicile, les doses unitaires (VENTOLIN NEBULES® P.F.), déjà diluées, donc prêtes à être utilisées, sont les préparations les plus pratiques. Si, par contre, c'est la solution VENTOLIN® pour respirateur qui est utilisée, sa dilution dans une solution physiologique salée stérile peut se faire immédiatement avant l'administration. Toute solution non utilisée à l'intérieur du nébuliseur doit être jetée.

Tableau 2 Tableau de dilution de la solution VENTOLIN® pour respirateur

Dose (mg) de salbutamol (par traitement)	Volume (mL) de solution Ventolin® pour respirateur (par traitement)	Volume* (mL) de solution physiologique salée stérile à ajouter comme diluant
1,25	0,25	2 - 5 mL ou plus
2,5	0,50	2 - 5 mL ou plus
5	1,00	2 - 5 mL ou plus

*Les volumes indiqués sont approximatifs. Le volume réel de diluant peut varier selon le type de nébuliseur et les besoins de chaque patient.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Solution VENTOLIN® pour respirateur et VENTOLIN NEBULES® P.F.
La solution VENTOLIN® pour respirateur contient, sous forme de sulfate de salbutamol, l'équivalent de 5 mg de salbutamol base/mL. C'est une solution isotonique dont le pH a été ajusté à 3,4 à 4,4 et qui contient, comme agent de conservation, du chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v. Elle contient également de l'acide sulfurique dilué et de l'eau pour préparations injectables. Offerte en flacons de 10 mL.

Les doses unitaires de solution VENTOLIN® pour respirateur (VENTOLIN NEBULES® P.F.) contiennent, sous forme de sulfate de salbutamol, l'équivalent de 2,5 mg ou de 5 mg de salbutamol base (équivalant à 1 mg/mL ou 2 mg/mL) dans 2,5 mL d'une solution stérile et isotonique, dont le pH a été ajusté à 3,5 à 4,5. Elles contiennent également du chlorure de sodium, de l'acide sulfurique dilué et de l'eau pour préparations injectables. Offertes en boîtes de 20 ampoules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

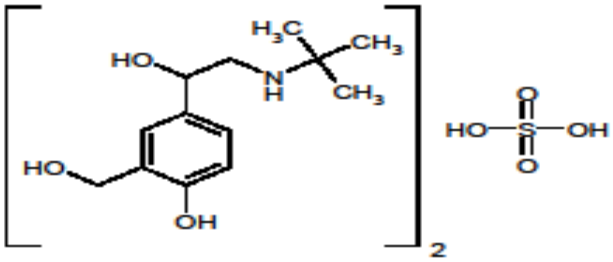
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate de salbutamol

Nom chimique : α^1-[(*tert*-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-*m*-xylène-α, α'-diol sulfate (2:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $[C_{13}H_{21}NO_3]_2 H_2SO_4$, 576,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le sulfate de salbutamol est une poudre blanche ou presque blanche, inodore ou presque.

Solubilité : Il est soluble dans 4 parties d'eau et légèrement soluble dans l'éthanol à 96 %, le chloroforme et l'éther.

Valeur du pH : 4,3

Valeurs du pKa : 9,3 et 10,3

Coefficient de distribution : Le coefficient de distribution du salbutamol entre l'octanol et l'eau, déterminé par HPLC, répond à l'équation log D = -0,5, à un pH de 7,42 et à la température ambiante.

Point de fusion : Le salbutamol se décompose, en fondant, à environ 155 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Dans des essais cliniques contrôlés, l'amélioration de la fonction pulmonaire a commencé à se faire sentir en moins de 15 minutes, comme l'ont révélé les valeurs du DEMM (débit expiratoire maximum médian) et du VEMS. Les mesures du DEMM ont également montré que l'amélioration presque maximale de la fonction pulmonaire survenait en deçà de 60 à 90 minutes après deux inhalations de salbutamol et qu'une amélioration cliniquement significative se maintenait, chez la plupart des patients, généralement durant trois à quatre heures. Dans des essais cliniques, certains patients asthmatiques ont présenté une réponse thérapeutique (définie comme le maintien du VEMS à une valeur d'au moins 15 % supérieure à la valeur de départ) qui était toujours observable six heures plus tard. Dans ces mêmes études, une efficacité continue du salbutamol a été démontrée sur une période de 13 semaines.

Dans des essais cliniques, deux inhalations de salbutamol, prises environ 15 minutes avant l'effort, ont empêché l'apparition d'un bronchospasme induit par l'effort, comme l'a indiqué le maintien, chez la plupart des patients, du VEMS à 80-100 % de la valeur de départ. Dans une de ces études, on a également évalué la durée de l'effet prophylactique à des efforts répétés : chez la majorité des patients, l'effet était évident à quatre heures et il l'était encore, chez environ un tiers d'entre eux, à six heures.

Le pouvoir du salbutamol de provoquer une bronchodilatation chez l'humain a été mis en évidence dans de nombreuses études tant spirométriques que pléthysmographiques. Dans une étude portant sur les effets du salbutamol sur la résistance des voies respiratoires réalisée chez 12 patients, la résistance moyenne a augmenté de 250 %, après provocation à l'acétylcholine en aérosol. Après l'utilisation de salbutamol en aérosol (200 µg), la résistance moyenne a diminué à 78 % de la valeur initiale. Des provocations par du pollen de graminées (5 sujets) ou des poussières de maison (8 sujets) en aérosol ont entraîné une augmentation de la résistance de 265 % et de 255 % respectivement. L'administration de salbutamol a ramené la résistance des voies respiratoires aux valeurs de départ.

Des études cliniques contrôlées et d'autres résultats cliniques ont montré que le salbutamol en inhalation, tout comme d'autres agonistes ß-adrénergiques, peut avoir un effet cardiovasculaire important chez certains patients, comme l'ont révélé les valeurs de la fréquence du pouls, de la tension artérielle, les symptômes et/ou les modifications de l'ECG.

Quand le salbutamol a été administré en aérosol-doseur à six volontaires sains, à raison de trois ou sept inhalations de 100 µg, on a observé que trois inhalations ne causaient aucune modification des taux de potassium sérique, mais que sept inhalations provoquaient leur diminution (de 4,4 à 3,8 mÉq/L). Par conséquent, la dose de salbutamol en aérosol recommandée (deux inhalations) ne devrait pas modifier les taux de potassium sérique.

Une étude à double insu, contrôlée par placebo, portant sur le pouvoir bronchodilatateur du salbutamol inhalé sous forme de poudre sèche ou d'aérosol (présentation classique) a été menée chez 20 adultes souffrant d'asthme bronchique chronique. La réponse aux traitements a été significativement meilleure que celle au placebo. Aucune différence significative n'a été observée entre les réponses aux trois doses (100, 200 et 300 µg) du produit en poudre sèche, mais la réponse moyenne au salbutamol à 200 µg en aérosol a été significativement meilleure que la réponse obtenue avec le salbutamol à 200 µg sous forme de poudre sèche.

Le salbutamol en poudre sèche à 400 µg ou en aérosol (présentation classique) à 200 µg a été administré à 10 asthmatiques adultes. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée au chapitre de l'amélioration du VEMS 10 minutes après l'administration de la poudre ou de la préparation en aérosol.

Le salbutamol a été administré sous forme de poudre sèche (50, 100, 200 ou 400 µg) ou sous forme d'aérosol (200 µg) à 10 asthmatiques adultes. La réponse la plus marquée a été obtenue avec 400 µg de salbutamol administré sous forme de poudre sèche. Aucun effet sur la tension artérielle ni sur la fréquence du pouls n'a été observé.

L'amélioration quotidienne du DEP en réponse à une seule dose de salbutamol en inhalation (200 µg sous forme de poudre sèche et 100 µg sous forme d'aérosol [présentation classique]) a été mesurée chez neuf enfants asthmatiques (âgés de 5 à 13 ans) pendant six semaines. L'ordre d'administration de la poudre et de l'aérosol a été inversé après trois semaines. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre l'augmentation du DEP 5 minutes après l'administration soit de 200 µg sous forme de poudre sèche soit de 100 µg sous forme d'aérosol. L'augmentation totale moyenne du DEP 10 minutes après l'inhalation de la poudre puis de l'aérosol (semaines 1 à 3) et celle après l'inhalation de l'aérosol puis de la poudre (semaines 4 à 6) n'étaient pas significativement différentes.

Dans une étude à double insu, contrôlée par placebo, menée chez cinq enfants, le salbutamol (200 µg) a complètement empêché l'apparition du bronchospasme induit par l'effort chez trois d'entre eux et a grandement diminué les effets chez les deux autres.

L'administration de 10 mg de salbutamol sous forme de solution à 0,5 % à l'aide d'un respirateur Bennett à pression positive intermittente, durant trois minutes, a entraîné une augmentation de 40 % du VEMS, l'effet maximum se faisant sentir après 90 minutes environ. L'effet a duré en moyenne trois heures. La fréquence cardiaque a augmenté de 9 battements/min en moyenne; l'effet, maximal après 25 minutes, a duré environ 36 minutes. Aucune modification de l'ECG n'a été observée.

Vingt-huit adultes souffrant d'asthme chronique sévère se sont administré à la maison à l'aide d'un nébuliseur portatif (sans pression positive intermittente) une solution de salbutamol à 0,5 %. La dose était de 0,5 mL (2,5 mg de salbutamol) dans 4,5 mL de solution physiologique salée, de 2 à 4 fois par jour, et le traitement a duré de 0,9 à 2,7 ans (moyenne : 1,7 an). Pour chaque patient, la période de traitement a été comparée

rétrospectivement à une période témoin d'égale durée, qui avait précédé le traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les périodes témoin et expérimentale en ce qui concerne les épreuves de la fonction respiratoire effectuées avant et après l'administration de 5 inhalations de salbutamol en aérosol pressurisé ni entre les nombres de visites au service des urgences de patients ambulatoires, d'hospitalisations, de congés de maladie ou de jours d'hospitalisation. Cependant, il y a eu, durant la période de traitement, une diminution significative de la durée des congés de maladie et des traitements en milieu hospitalier; la moitié des patients ont mentionné qu'ils dormaient mieux (plus facilement) et les deux tiers, qu'ils pouvaient plus facilement faire de l'exercice.

Dans 10 études réalisées chez des enfants, 189 patients de 14 ans et moins ont reçu une solution de salbutamol à 0,5 % à l'aide d'un nébuliseur portatif. Dans la plupart des cas, la dose a varié de 0,5 à 1 mL par traitement, diluée dans un volume de solution physiologique salée suffisant pour donner un volume final de 2 mL. Le traitement a donné de très bons résultats chez les enfants asthmatiques, mais pas chez ceux qui souffraient de bronchite ou de bronchiolite. Le salbutamol a été très bien toléré dans ces études. Un auteur a signalé deux cas de tremblements de muscles squelettiques, mais il a souligné que ces deux patients recevaient concurremment un bronchodilatateur oral. Le seul autre effet indésirable signalé a été une légère tachycardie occasionnelle.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Une utilisation prolongée de VENTOLIN® (sulfate de salbutamol) n'a causé, chez la plupart des patients, aucune modification significative de l'ECG, de la glycémie, des fonctions hépatique et rénale ni des paramètres hématologiques.

Les effets hémodynamiques du salbutamol i.v. ont été étudiés chez des sujets présentant un trouble de la valvule mitrale. À une dose de 1 µg/kg, le salbutamol a fait baisser la pression aortique moyenne de 7 mm Hg, augmenter le débit cardiaque de 0,6 L/min et diminuer la résistance vasculaire systémique de 7 unités. Il n'a causé aucun changement dans la durée de l'éjection du ventricule gauche. À une dose de 2 µg/kg, le salbutamol a fait augmenter la consommation moyenne d'oxygène de 21 mL/min, diminuant ainsi la différence artérioveineuse en oxygène de 10 mL/min en moyenne. Le salbutamol n'a aucun effet sur le rapport ventilation/irrigation pulmonaires; par conséquent, contrairement à l'isoprénaline, il n'augmente pas l'hypoxie durant une crise d'asthme aiguë.

Pharmacologie animale

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que, comparativement à l'isoprénaline, le salbutamol agit de préférence sur les récepteurs $ß_2$-adrénergiques. Tandis qu'il est reconnu que ces derniers sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, dans le cœur, il y en aurait entre 10 % et 50 %, mais leur fonction précise n'est pas encore connue.

Les effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs ß-adrénergiques, dont le salbutamol, s'expliquent en partie par la stimulation, via ces récepteurs, de l'adényl-cyclase, enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP) cyclique. Une augmentation du taux d'AMP cyclique est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération par les cellules, particulièrement les mastocytes, des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate.

Les données indiquent que l'effet myorelaxant du salbutamol dure plus longtemps que celui de l'isoprénaline. Comme le laissent entendre les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu animal isolées, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur important chez l'animal sain. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol, à une dose i.v. de 100 µg/kg, empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine.

L'administration de salbutamol en aérosol (250 µg/mL, durant une minute) à des cobayes a empêché l'induction d'un bronchospasme par l'acétylcholine sans causer d'effet chronotrope. Après administration par voie orale de salbutamol à des cobayes éveillés, la bronchodilatation a duré plus longtemps que celle causée par l'isoprénaline (en termes de temps moyen écoulé entre la provocation à l'acétylcholine et la dyspnée). L'effet protecteur du salbutamol s'est, dans ce cas, prolongé jusqu'à six heures.

Chez le chat et le chien anesthésiés, le salbutamol a empêché l'apparition du bronchospasme que provoque la stimulation vagale, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Des études comparant l'effet du salbutamol à celui de l'isoprénaline sur des préparations isolées de muscle papillaire de chien, d'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet minimal sur les récepteurs $ß_1$-adrénergiques du cœur.

Dans de nombreuses études sur des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol a été, sur une base pondérale, de 2 000 à 2 500 fois moins inotrope que l'isoprénaline et 500 fois moins chronotrope. Comparé à l'orciprénaline, le salbutamol a été environ 40 fois moins inotrope et 4 fois moins chronotrope. Le salbutamol a été 5 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles squelettiques, comme l'ont montré des études de débit sanguin effectuées sur le membre pelvien de chiens anesthésiés. Sur l'oreille de lapin perfusée, le salbutamol s'est révélé 10 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux. Chez le chien, le salbutamol a augmenté le débit coronarien, ce qui, plus tard, s'est révélé être le résultat d'un effet vasodilatateur direct du salbutamol sur les coronaires.

Chez six chiens ayant un pontage cardiaque droit, le salbutamol, à raison de 25 µg/kg, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien. Dans de récentes études chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens, des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées quand des ß-agonistes et des méthylxanthines étaient administrés concurremment. La portée de ces résultats chez l'humain n'est pas établie.

Des études menées chez l'animal ont montré que le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces (*n*)	DL_{50} orale	DL_{50} intraveineuse
Souris (10)	> 2 000 mg/kg	72 mg/kg
Rat (10)	> 2 000 mg/kg	60 mg/kg

Rat (*n*)	DL_{50} intrapéritonéale
Nouveau-né (155)	216 mg/kg
Tout juste sevré (100)	524 mg/kg
Âgé de deux semaines (90)	437 mg/kg

La fréquence respiratoire chez les animaux ayant reçu le salbutamol a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde. La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est généralement survenue dans les quatre heures qui ont suivi l'administration du médicament.

Lapins, chats et chiens ont tous survécu à une dose unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Des rats ont reçu, deux fois par jour, par voie orale, des doses croissantes de salbutamol (de 0,5 mg/kg à 25 mg/kg). Aucune modification hématologique significative n'a été enregistrée, sauf une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de l'activité AST étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses élevées, les hypophyses contenaient, dans la fente hypophysaire, une plus grande quantité de matériel positif pour l'adénome.

Des chiens ont reçu, deux fois par jour, par voie orale, des doses croissantes de salbutamol (de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg). La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué après seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. La numération plaquettaire a augmenté après huit semaines, à la plus forte dose. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié de façon significative. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amylacés dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de 1 000 µg de salbutamol en aérosol, deux fois par jour pendant trois mois, n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ni du cœur.

Toxicité à long terme
Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, par voie orale, 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/jour, pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que la fréquence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Chez la souris, aucune tumeur de ce genre n'a été observée.

Mutagénicité
Des tests *in vitro* utilisant quatre micro-organismes n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

Carcinogénicité
Dans une étude de deux ans menée chez le rat, le sulfate de salbutamol, à des doses correspondant à 111, 555 et 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain, a causé une augmentation significative, liée à la dose, de la fréquence du léiomyome bénin du mésovarium. Dans une autre étude, l'effet a été bloqué par l'administration concomitante de propranolol. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'est pas connue. Une étude de 18 mois menée chez la souris et une étude, menée la vie durant, chez le hamster n'ont fourni aucune preuve d'oncogénicité.

Tératogénicité
Le salbutamol s'est révélé tératogène chez la souris quand il a été administré à des doses équivalant à 14 fois la dose en aérosol recommandée chez l'humain; administré par voie sous-cutanée, à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'enfant (21 kg) et à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'humain.

Dans une étude de reproduction menée chez la souris CD-1, le salbutamol (0,025, 0,25 et 2,5 mg/kg par voie sous-cutanée, soit 1,4, 14 et 140 fois la dose maximale en aérosol chez l'humain) a provoqué des fissures palatines chez 5 des 111 fœtus (soit 4,5 %) à une dose de 0,25 mg/kg et chez 10 des 108 fœtus (soit 9,3 %) à une dose de 2,5 mg/kg. Aucune fissure palatine n'a été observée chez les fœtus provenant de mères ayant reçu 0,025 mg/kg. Des fissures palatines ont également été observées chez 22 des 72 fœtus (soit 30,5 %) provenant de mères ayant reçu 2,5 mg/kg d'isoprénaline (groupe témoin positif).

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de salbutamol à raison de 0,5, 2,32, 10,75 ou 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucune anomalie significative chez les fœtus. À la plus forte dose, cependant, il y a eu une augmentation de la mortalité néonatale. Aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats n'a été observé.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, par voie orale, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 ou 10,75 mg/kg/jour. À la dose de 50 mg/kg/jour, soit l'équivalent de 2 800 et 78 fois, respectivement, la dose maximale par inhalation et par voie orale recommandée chez l'humain, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

RÉFÉRENCES

1. Ahrens RC, Smith GD. Albuterol: an adrenergic agent for use in the treatment of asthma pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. Pharmacotherapy 1984; 4(3):105-121.

2. Anderson PB, Goude A, Peake MD. Comparison of salbutamol given by intermittent positive-pressure breathing and pressure-packed aerosol in chronic asthma. Thorax 1982; 37(8):612-616.

3. Anderson SD, Seale JP, Rozea P, Bandler L, Theobald G, Lindsay DA. Inhaled and oral salbutamol in exercise-induced asthma. Am Rev Respir Dis 1976; 114(3):493-500.

4. Anon. Salbutamol: a review. Drugs 1971; 1:274-302.

5. Assem ES, Schild HO. Inhibition by sympathomimetic amines of histamine release by antigen in passively sensitized human lung. Nature 1969; 224(223):1028-1029.

6. Asthma bronchodilators and asthma mortality. Lancet 1969; 2(7615):305-307.

7. Barnes PJ, Pride NB. Dose-response curves to inhaled beta-adrenoceptor agonists in normal and asthmatic subjects. Br J Clin Pharmacol 1983; 15(6):677-682.

8. Bass BH, Disney ME, Morrison-Smith J. Effect of salbutamol on respiratory function in children with asthma. Lancet 1969; 2(7617):438.

9. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. Inhaled salbutamol (albuterol) vs injected epinephrine in the treatment of acute asthma in children. J Pediatr 1983; 102(3):465-469.

10. Berg IM, Berg T, Rindqvist I. Salbutamol in the treatment of asthmatic children. A comparison of oral and inhalation therapy alone and in combination. European Journal of Respiratory Diseases 1981; 63:305-309.

11. Boe J, Wicksell M. Domiciliary nebulized salbutamol solution in the treatment of severe asthma bronchial. Current Therapeutic Research 1982; 32(4):555-565.

12. Brittain RT, Farmer JB, Jack D, Martin LE, Simpson WT. Alpha-[(t-Butylamino)methyl]-4-hydroxy-m-xylene-alpha 1,alpha 3-diol (AH.3365): a selective beta-adrenergic stimulant. Nature 1968; 219(156):862-863.

13. Brittain RT. A comparison of the pharmacology of salbutamol with that of isoprenaline, orciprenaline and trimetoquinol. Postgrad Med J 1971; 47: Suppl-6.

14. Cayton RM, Webber B, Paterson JW, Clark TJ. A comparison of salbutamol given by pressure-packed aerosol or nebulization via IPPB in acute asthma. Br J Dis Chest 1978; 72(3):222-224.

15. Choo-Kang YF, Simpson WT, Grant IW. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. Br Med J 1969; 2(652):287-289.

16. Choo-Kang YF, Grant IW. Comparison of two methods of administering bronchodilator aerosol to asthmatic patients. Br Med J 1975; 2(5963):119-120.

17. Christensson P, Arborelius M, Jr., Lilja B. Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: dose aerosol vs jet nebulizer. Chest 1981; 79(4):416-419.

18. Collier JG, Dornhorst AC. Evidence for two different types of beta-receptors in man. Nature 1969; 223(212):1283-1284.

19. Corris PA, Neville E, Nariman S, Gibson GJ. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. Thorax 1983; 38(4):292-296.

20. Croner S, Hedenskog S, Kjellman NI, Odelram H. Salbutamol by powder or spray inhalation in childhood asthma. Allergy 1980; 35(7):589-592.

21. Cullum VA, Farmer JB, Jack D, Levy GP. Salbutamol: a new, selective beta-adrenoceptive receptor stimulant. Br J Pharmacol 1969; 35(1):141-151.

22. Dawson KP, Unter CE, Deo S, Fergusson DM. Inhalation powder and oral salbutamol combination. Arch Dis Child 1986; 61(11):1111-1113.

23. Duncan D, Paterson IC, Harris D, Crompton GK. Comparison of the bronchodilator effects of salbutamol inhaled as a dry powder and by conventional pressurised aerosol. British Journal of Clinical Pharmacology 1977; 4:669-671.

24. Evans ME, Walker SR, Brittain RT, Paterson JW. The metabolism of salbutamol in man. Xenobiotica 1973; 3(2):113-120.

25. Farmer JB, Levy PG. New sympathomimetic amines: actions on catecholamine receptors. Br J Pharmacol 1968; 34(3):698P.

26. Farmer JB, Levy GP. Comparative beta-adrenoceptive stimulant properties of salbutamol (AH 3365), orciprenaline and soterenol (MJ 1992). Br J Pharmacol 1969; 35(2):358-359.

27. Farmer JB, Levy GP, Marshall RJ. A comparison of the beta-adrenoceptor stimulant properties of salbutamol, orciprenaline and soterenol with those of isoprenaline. J Pharm Pharmacol 1970; 22(12):945-947.

28. Farmer JB, Kennedy I, Levy GP, Marshall RJ. A comparison of the beta-adrenoreceptor stimulant properties of isoprenaline, with those of orciprenaline, salbutamol, soterenol and trimetoquinol on isolated atria and trachea of the guinea pig. J Pharm Pharmacol 1970; 22(1):61-63.

29. Fergusson RJ, Carmichael J, Rafferty P, Willey RF, Crompton GK, Grant IW. Nebulized salbutamol in life-threatening asthma: is IPPB necessary? Br J Dis Chest 1983; 77(3):255-261.

30. Fletcher CM, Herzheimer H. Salbutamol: Proceedings of an international symposium. Postgrad Med J 1971; 47(suppl):3-133.

31. Francis PW, Krastins IR, Levison H. Oral and inhaled salbutamol in the prevention of exercise-induced bronchospasm. Pediatrics 1980; 66(1):103-108.

32. Gayrard P, Orehek J, Charpin J. Comparative study of a new beta-adrenergic stimulant in asthma: salbutamol. Postgrad Med J 1971; 47(Suppl):46.

33. Goldman JM, Hadley ME. The effect of butoxamine, N-isopropylmethoxamine and salbutamol (AH-3365) on melanophore beta-adrenergic receptors. J Pharm Pharmacol 1969; 21(12):854-855.

34. Grant IWB. Bronchodilator aerosols. Proceedings of the chest and heart association conference on new ideas in asthma and its management 1969;48-53.

35. Grimwood K, Johnson-Barrett JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalational powder, or nebuliser? Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282(6258):105-106.

36. Grimwood K, Fergusson DM, Dawson KP. Combination of salbutamol inhalational powder and tablets in asthma. Arch Dis Child 1983; 58(4):283-285.

37. Hallworth GW. An improved design of powder inhaler. Br J Clin Pharmacol 1977; 4:673-675.

38. Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. J Allergy Clin Immunol 1990; 85(6):1098-1111.

39. Hartley D, Jack D, Lunts LH, Ritchie AC. New class of selective stimulants of beta-adrenergic receptors. Nature 1968; 219(156):861-862.

40. Hartley JP, Nogrady SG, Seaton A. Long-term comparison of salbutamol powder with salbutamol aerosol in asthmatic out-patients. Br J Dis Chest 1979; 73(3):271-276.

41. Hartley JPR, Nogrady SG, Gibby OM, Seaton A. Bronchodilator effects of dry salbutamol powder administered by rotahaler. British Journal of Clinical Pharmacology 1977; 4:673-675.

42. Heaf PJ, Mattila MJ. Assessment of bronchodilator drugs on asthmatic out-patients by daily measurements of the peak expiratory flow rate. Arzneimittelforschung 1969; 19(12):1927-1929.

43. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of salbutamol Rotahaler with conventional pressurized aerosol. Clin Allergy 1977; 7(6):563-568.

44. Kamburoff PL, Rime FJ. Oral and inhaled salbutamol as a bronchodilator. Br J Dis Chest 1970; 64(1):46-54.

45. Kelman GR, Palmer KN, Cross MR. Cardiovascular effects of AH.3365 (salbutamol). Nature 1969; 221(187):1251.

46. Kennedy MC. Beta-adrenergic stimulants in asthma. Br Med J 1969; 3(663):174.

47. Kennedy MC, Simpson WT. Human pharmacological and clinical studies on salbutamol: a specific beta-adrenergic bronchodilator. Br J Dis Chest 1969; 63(3):165-174.

48. Konig P. Treatment of severe attacks of asthma in children with nebulized B2 adrenergic agents. Ann Allergy 1978; 40(3):185-188.

49. Latimer KM, Roberts R, Dolovich J, Hargreave FE. Salbutamol: comparison of bronchodilating effect of inhaled powder and aerosol in asthmatic subjects. Can Med Assoc J 1982; 127(9):857-859.

50. Lee H, Evans HE. Lack of cardiac effect from repeated doses of albuterol aerosol. A margin of safety. Clin Pediatr (Phila) 1986; 25(7):349-352.

51. Lenney W, Milner AD, Hiller EJ. Use of salbutamol powder in childhood asthma. Arch Dis Child 1978; 53(12):958-961.

52. Lenney W, Milner AD, Hiller EJ. At what age do bronchodialator drugs work? Arch Dis Child 1978; 53(7):532-535.

53. Lewis AAG, ed. Salbutamol: Proceedings of an international symposium. Post Grad Med J 1971; 47(Suppl):3-133.

54. Lewis RA, Fleming JS. Fractional deposition from a jet nebulizer: how it differs from a metered dose inhaler. Br J Dis Chest 1985; 79(4):361-367.

55. Muittari A, Ahonen A. Comparison of the bronchodilator effect of inhaled salbutamol powder and pressurized salbutamol aerosol. Current Therapeutic Research 1979; 25(6):804-808.

56. Nayler WG. Some observations on the pharmacological effects of salbutamol, with particular reference to the cardiovascular system. Postgrad Med J 1971; 47(Suppl):21.

57. Neville A, Palmer JB, Gaddie J, May CS, Palmer KN, Murchison LE. Metabolic effects of salbutamol: comparison of aerosol and intravenous administration. Br Med J 1977; 1(6058):413-414.

58. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. Chest 1985; 88(2 Suppl):152S-160S.

59. Orgel HA, Meltzer EO, Welch MJ, Kemp JP. Inhaled albuterol powder for the treatment of asthma--a dose-response study. J Allergy Clin Immunol 1985; 75(4):468-471.

60. Palmer KN, Diament ML. Effect of salbutamol on blood-gas tensions in asthma. Lancet 1969; 2(7619):541.

61. Palmer KN, Legge JS. Disodium chromoglycate in exercise-induced asthma. Lancet 1969; 2(7613):219.

62. Palmer KN, Diament ML. Dynamic and static lung volumes, blood-gas tensions, and transfer factor in chronic obstructive bronchitis. Lancet 1969; 1(7605):1073-1075.

63. Palmer KN. Progress in asthma. Postgrad Med J 1969; 45(523):336-341.

64. Palmer KN, Diament ML. Dynamic and static lung volumes and blood-gas tensions in bronchial asthma. Lancet 1969; 1(7595):591-593.

65. Palmer KN, Diament ML. Effect of salbutamol on spirometry and blood-gas tensions in bronchial asthma. Br Med J 1969; 1(635):31-32.

66. Paterson JW. Salbutamol (Ventolin). Prescribers 1970; 10:19.

67. Postgrad Med J. March 1971;(Supplement 47).

68. Pover GM, Browning AK, Mullinger BM, Butler AG, Dash CH. A new dry powder inhaler. Practitioner 1982; 226(1365):565-567.

69. Pullan CR, Martin AJ. Protective effect of inhaled salbutamol powder in children assessed by histamine challenge. Br Med J 1980; 280(6211):364-365.

70. Radford M. Effect of salbutamol in infants with wheezy bronchitis. Arch Dis Child 1975; 50(7):535-538.

71. Riding WD, Chatterjee SS, Dinda P. Clinical trial of a new B-adrenergic stimulant in asthma. Br J Clin Pract 1969; 23(5):217-219.

72. Riding WD, Dinda P, Chatterjee SS. The bronchodilator and cardiac effects of five pressure-packed aerosols in asthma. Br J Dis Chest 1970; 64(1):37-45.

73. Ruffin RE, Obminski G, Newhouse MT. Aerosol salbutamol administration by IPPB: lowest effective dose. Thorax 1978; 33(6):689-693.

74. Rutter N, Milner AD, Hiller EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. Arch Dis Child 1975; 50(9):719-722.

75. Salbutamol (Ventolin) for asthma. Drug Ther Bull 1969; 7(10):38-39.

76. Shanahan EA, Wahlqvist ML, Wilmshurst EG. Effects of beta 2-adrenoceptor stimulation on cardiac metabolism in the conscious dog. Br J Pharmacol 1979; 66(2):229-233.

77. Shenfield GM, Evans ME, Walker SR, Paterson JW. The fate of nebulized salbutamol (albuterol) administered by intermittent positive pressure respiration to asthmatic patients. Am Rev Respir Dis 1973; 108(3):501-505.

78. Shenfield GM, Evans ME, Peterson JW. The effect of different nebulizers with and without intermittent positive pressure breathing on the absorption and metabolism of salbutamol. British Journal of Clinical Pharmacology 1974; 1:295-300.

79. Shepherd GL, Hetzel MR, Clark TJ. Regular versus symptomatic aerosol bronchodilator treatment of asthma. Br J Dis Chest 1981; 75(2):215-217.

80. Sodha RJ, Schneider H. Transplacental transfer of beta-adrenergic drugs studied by an in vitro perfusion method of an isolated human placental lobule. Am J Obstet Gynecol 1983; 147(3):303-310.

81. Sovijarvi ARA, Lahdensuo A, Muittari A. Bronchodilating effect of salbutamol inhalation powder and salbutamol aerosol after metacholine-induced bronchoconstriction. Current Therapeutic Research 1982; 32(4):566-573.

82. Spector SL, Garza GM. Dose-response effects of albuterol aerosol compared with isoproterenol and placebo aerosols: response to albuterol, isoproterenol, and placebo aerosols. J Allergy Clin Immunol 1977; 59(4):280-286.

83. Swenson ER, Aitken ML. Hypokalemia occurs with inhaled albuterol. American Review of Respiratory Disease 1985; 131(4 Pt.2):A99.

84. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. Pediatrics 1983; 71(1):13-18.

85. Tarala RA, Madsen BW, Paterson JW. Comparative efficacy of salbutamol by pressurized aerosol and wet nebulizer in acute asthma. Br J Clin Pharmacol 1980; 10(4):393-397.

86. Tarlo SM, Broder I, Corey P, Davies G. A one-year study of salbutamol inhaled powder administered by a breath-activated device in asthmatics. Current Therapeutic Research 1984; 35(4):566-574.

87. Tattersfield AD, McNicol MW. Salbutamol and isoproterenol: A double-blind trial to compare bronchodilator and cardiovascular activity. New Eng J 1970; 1:65.

88. Today's Drugs. Bronchodilators. Br Med J 1970; 1(693):415-416.

89. Walker SR, Evans ME, Richards AJ, Paterson JW. The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol. Clin Pharmacol Ther 1972; 13(6):861-867.

90. Walters EH, Cockroft A, Griffiths T, Rocchiccioli K, Davies BH. Optimal dose of salbutamol respiratory solution: comparison of three doses with plasma levels. Thorax 1981; 36(8):625-628.

91. Warrell DA, Robertson DG, Howes JN, Conolly ME, Paterson JW, Beilin LJ *et al*. Comparison of cardiorespiratory effects of isoprenaline and salbutamol in patients with bronchial asthma. Br Med J 1970; 1(688):65-70.

92. Webber BA, Shenfield GM, Paterson JW. A comparison of three different techniques for giving nebulized albuterol to asthmatic patients. Am Rev Respir Dis 1974; 109(2):293-295.

93. Webber BA, Collins JV, Branthwaite MA. Severe acute asthma: a comparison of three methods of inhaling salbutamol. Br J Dis Chest 1982; 76(1):69-74.

94. Wood DO, Chandler D, Dugdale AE. Two methods of administering nebulized salbutamol: a controlled study. Aust Paediatr J 1978; 14(3):150-153.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Solution [Pr]VENTOLIN® pour respirateur solution de sulfate de salbutamol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de la solution VENTOLIN® pour respirateur, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution VENTOLIN® pour respirateur. Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
La solution VENTOLIN® pour respirateur est utilisée chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus pour traiter les troubles respiratoires sévères qui s'aggravent (bronchospasme) associés à :
- la bronchite chronique;
- l'asthme bronchique.

Le bronchospasme est une aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire.

On ignore si la solution VENTOLIN® pour respirateur est sûre et efficace chez les enfants de moins de 5 ans.

Les effets de ce médicament :
Le salbutamol est un médicament faisant partie du groupe des bronchodilatateurs. Il agit en calmant les spasmes dans les petites voies respiratoires des poumons, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager les serrements de poitrine, la respiration sifflante et la toux, pour que vous puissiez respirer plus facilement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas la solution VENTOLIN® pour respirateur :
- si vous êtes allergique à ce médicament ou à un des ingrédients de la préparation;
- si votre cœur bat plus vite que la normale;
- pour le traitement du travail prématuré ou des fausses couches.

L'ingrédient médicinal est :
Le sulfate de salbutamol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
Le chlorure de benzalkonium, l'acide sulfurique dilué et l'eau.

La présentation :
Solution pour inhalation par la bouche; 5 mg par mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser la solution VENTOLIN® pour respirateur si :
- vous avez déjà cessé de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- vous êtes actuellement traité pour un problème de thyroïde;
- vous êtes actuellement traité pour l'hypertension ou un trouble cardiaque;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des antécédents de convulsions;
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez :
  - des médicaments appelés dérivés de la xanthine (comme la théophylline),
  - des corticostéroïdes pour traiter l'asthme,
  - des comprimés qui stimulent l'excrétion d'urine (diurétiques);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car la prise de la solution VENTOLIN® pour respirateur pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé; le médecin soupèsera les avantages qu'il y a à suivre le traitement par la solution VENTOLIN® pour respirateur pendant que vous êtes enceinte et les risques que cela présente pour l'enfant à naître;
- vous allaitez, car on ne sait pas si la solution VENTOLIN® pour respirateur passe dans le lait maternel.

De rares cas d'acidose lactique (trop grande quantité d'acide lactique dans le sang) ont été signalés chez des patients recevant des doses élevées de la solution VENTOLIN® pour respirateur. Si vous présentez des symptômes (voir le tableau sur les effets secondaires graves), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous n'obtenez plus un aussi bon soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique que d'habitude ou si l'effet du médicament dure moins de trois heures, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Si vous remarquez une aggravation soudaine de l'essoufflement et si votre respiration devient sifflante peu après la prise de votre médicament, dites-le à votre médecin le plus tôt possible. Il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et qu'il nécessite l'ajout d'un autre type de médicament.

Vous devriez toujours avoir à portée de la main d'autres médicaments contre l'asthme, de sorte que vous puissiez les utiliser immédiatement si vous faites une crise d'asthme.

Effets chez les enfants :
Les enfants peuvent présenter :

- des changements dans les habitudes de sommeil;
- des changements de comportement se manifestant notamment par de l'agitation et de l'excitabilité (hyperactivité);
- des hallucinations (perceptions visuelles ou auditives imaginaires).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments utilisés en médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec la solution VENTOLIN® pour respirateur :

- les antidépresseurs;
- les médicaments contre les allergies;
- les médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle, y compris le propranolol;
- les diurétiques (médicaments qui stimulent l'excrétion d'urine);
- les bronchodilatateurs, utilisés pour ouvrir les voies respiratoires (comme d'autres médicaments contre l'asthme);
- l'épinéphrine;
- la digoxine, un médicament pour le cœur.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La solution VENTOLIN® pour respirateur **doit uniquement être inhalée** à l'aide d'un nébuliseur. Elle ne doit jamais être injectée ni avalée.

Évitez que la solution VENTOLIN® pour respirateur ou la brume produite par le nébuliseur entre en contact avec vos yeux.

À domicile, la solution VENTOLIN® pour respirateur doit être diluée immédiatement avant d'être utilisée.

Utilisez votre nébuliseur dans une pièce bien aérée, car une certaine quantité de brume sera libérée dans l'air et pourrait être inhalée par quelqu'un d'autre.

Utilisez la solution VENTOLIN® pour respirateur conformément aux directives de votre médecin. Pendant l'administration, votre médecin voudra peut-être surveiller votre sang.

L'effet de la solution VENTOLIN® pour respirateur peut durer jusqu'à six heures, mais il devrait durer au moins quatre heures. **S'il dure moins de trois heures, si vous remarquez une aggravation soudaine de votre essoufflement et si vous avez une respiration sifflante après avoir pris la solution VENTOLIN® pour respirateur, communiquez immédiatement avec votre médecin puisque ce sont habituellement des signes d'aggravation de l'asthme.** N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans d'abord consulter votre médecin, **car vous pourriez vous sentir encore plus mal**. Si vos symptômes s'aggravent, avertissez-en votre médecin aussitôt que possible.

Quand vous utilisez la solution VENTOLIN® pour respirateur, vous ne devez prendre d'autres médicaments (y compris des médicaments antiasthmatiques) que si votre médecin vous les a prescrits.

Si vous prenez régulièrement la solution VENTOLIN® pour respirateur, deux fois par jour ou plus, et que vous ne prenez aucun autre médicament antiasthmatique, vous devez en parler à votre médecin qui pourrait vouloir réévaluer votre plan de traitement.

Dose habituelle :
Adultes et adolescents de 13 ans et plus : de 0,5 à 1 mL (de 2,5 à 5 mg de salbutamol).
Diluer dans 2 à 5 mL ou plus de solution physiologique salée stérile. Le traitement peut être répété quatre fois par jour, au besoin.

Enfants (5-12 ans) : de 0,25 à 0,5 mL (de 1,25 à 2,5 mg de salbutamol).
Diluer dans 2 à 5 mL ou plus de solution physiologique salée stérile.
Dans les cas réfractaires, la dose peut être augmentée à 1 mL (5 mg de salbutamol).
Le traitement peut être répété quatre fois par jour, au besoin.

Comment utiliser la solution VENTOLIN® pour respirateur :
Il est important que vous utilisiez la solution VENTOLIN® pour respirateur correctement. Vous en retirerez ainsi le maximum d'effets. Assurez-vous de savoir quand et comment administrer la solution, et en quelle quantité. Suivez fidèlement les directives de votre médecin. Si vous avez des doutes, informez-vous auprès de votre médecin.

1. Quand vous préparez la solution à inhaler, prélevez la dose de solution VENTOLIN® pour respirateur prescrite par votre médecin à l'aide d'une seringue graduée.
   Remarque : Aussitôt que vous avez aspiré la solution dans la seringue, remettez le bouchon sur le flacon de VENTOLIN®. Gardez toujours le flacon fermé et ne l'ouvrez pas inutilement. Chaque fois que vous utilisez ce produit, jetez la portion de solution VENTOLIN® pour respirateur diluée qui n'a pas été utilisée.

2. Injectez la solution dans le nébuliseur par la bonne ouverture.
3. Prélevez avec la seringue le volume de diluant (solution physiologique salée stérile) indiqué par votre médecin et ajoutez-le dans le nébuliseur.
   Généralement, 1 mL de la solution VENTOLIN® pour respirateur est dilué dans 2 à 5 mL de solution physiologique salée stérile.
4. Agitez délicatement le nébuliseur et raccordez-le à l'embout buccal ou à un masque facial.
5. Raccordez le tout à une pompe à air ou à oxygène comprimé et commencez le traitement.
6. Respirez aussi calmement et régulièrement que possible jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de buée dans la chambre du nébuliseur. Le traitement est alors terminé.
7. Toute solution qui reste dans le nébuliseur doit être jetée.

Enfants - La solution VENTOLIN® pour respirateur doit être utilisée sous la surveillance d'un adulte qui connaît le mode d'emploi approprié du nébuliseur ou du respirateur et qui se conformera aux directives du médecin.

Conservation de la solution VENTOLIN® pour respirateur et entretien du nébuliseur

Nettoyage : Après chaque nébulisation, nettoyez le nébuliseur et la seringue en suivant les recommandations du fabricant ou en procédant comme suit.

Nébuliseur :
1. Détachez le tube d'alimentation en gaz et démontez le nébuliseur.
2. Lavez à l'eau chaude savonneuse. Rincez le tube à l'eau.
3. Pour nettoyer les tubes d'admission :
   a. Versez 3 mL de solution détergente dans la chambre de nébulisation, remontez l'appareil et faites fonctionner durant 2 minutes.
   b. Enlevez et rincez la chambre de nébulisation à l'eau chaude; versez-y 3 mL d'eau chaude, replacez dans l'appareil et faites fonctionner durant 2 autres minutes.
   c. Enlevez les pièces et rincez à l'eau chaude.
4. Pour sécher la tubulure externe :
   a. Raccordez le tube du nébuliseur à la pompe à l'aide du tube d'alimentation.
   b. Mettez la pompe en marche et faites circuler l'air durant une minute.
5. En cas d'obstruction, nettoyez les ouvertures et les raccords avec un détergent, puis rincez à l'eau.
6. Remontez le tout.

Seringue :
1. Nettoyez la seringue et l'aiguille à l'aide d'une solution détergente, en aspirant la solution détergente dans la seringue et en l'expulsant à plusieurs reprises.
2. Rincez ensuite plusieurs fois à l'eau chaude.
3. Séchez l'aiguille en aspirant de l'air dans la seringue et en l'expulsant à plusieurs reprises. Enlevez l'aiguille.
4. Enlevez le piston de la seringue et laissez sécher.
5. Rangez les pièces séparément (aiguille, piston et barillet de la seringue) dans un essuie-tout propre. Gardez au réfrigérateur près du flacon de VENTOLIN®.

Il est important de suivre toutes les directives fournies par le fabricant pour conserver le nébuliseur et la pompe à air en bon état.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes. Apportez ce dépliant ou votre médicament avec vous pour que le personnel de l'hôpital ou du centre antipoison sache ce que vous avez pris.

Si, par accident, vous prenez **une dose plus importante que celle qui est prescrite**, vous ressentirez probablement des effets secondaires comme des battements cardiaques plus rapides, des maux de tête, des tremblements ou de l'agitation. Ces effets disparaissent généralement en quelques heures, mais vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible.

Oubli d'une dose :
Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez la dose suivante à l'heure prévue, ou avant si votre respiration devient sifflante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

Effets sur le cœur
- Battements cardiaques plus rapides que d'habitude
- Palpitations
- Hypertension

Effets sur le système nerveux
- Maux de tête
- Léger tremblement
- Sentiment d'anxiété ou d'irritabilité
- Sentiment de fatigue ou de faiblesse
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Hyperactivité chez les enfants
- Étourdissements, vertige
- Somnolence

Effets sur les muscles et les articulations
- Crampes musculaires

Autres effets

- Nausées et vomissements
- Douleur ou malaise à la poitrine
- Bouffées vasomotrices (rougeur du visage)
- Difficulté à uriner
- Goût inhabituel dans la bouche
- Gorge sèche ou irritée

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien*
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare	**Bronchospasme :** Augmentation de la respiration sifflante ou du serrement à la poitrine ou difficulté à respirer.			✓
	Réactions allergiques (hypersensibilité) **:** Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, s'accompagnant d'une difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes d'œdème de Quincke). Éruption cutanée, ou autre effet sur la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre. Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop faible (signe d'hypotension).			✓
	Respiration profonde et rapide, vomissements, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, malaise (signes d'acidose lactique - trop grande quantité d'acide lactique dans le sang).			✓
Rare	Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie).	✓		
	Hallucinations chez les enfants : perceptions visuelles ou auditives imaginaires		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si la solution VENTOLIN® pour respirateur cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce produit hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez la solution VENTOLIN® pour respirateur dans un endroit sec entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière.
Un mois après l'ouverture du flacon, jetez toute portion inutilisée de la solution.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
  - **en l'envoyant au**

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. **NE LE JETEZ DONC PAS** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.gsk.ca
ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 02 octobre 2014

© 2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
®VENTOLIN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrVENTOLIN NEBULES® P.F.
solution de sulfate de salbutamol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de VENTOLIN NEBULES®, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VENTOLIN NEBULES®. Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
VENTOLIN NEBULES® est utilisé chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus pour traiter les troubles respiratoires sévères qui s'aggravent (bronchospasme) associés à :
- la bronchite chronique;
- l'asthme bronchique.

Le bronchospasme est une aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire.

On ignore si VENTOLIN NEBULES® est sûr et efficace chez les enfants de moins de 5 ans.

Les effets de ce médicament :
Ce médicament peut soulager la sensation de serrement dans la poitrine et la respiration sifflante si vous souffrez d'asthme ou d'une autre maladie pulmonaire.

Le salbutamol est un médicament faisant partie du groupe des bronchodilatateurs. Il agit en calmant les spasmes dans les petites voies respiratoires des poumons, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager les serrements de poitrine, la respiration sifflante et la toux, pour que vous puissiez respirer plus facilement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas VENTOLIN NEBULES® :
- si vous êtes allergique à ce médicament ou à un des ingrédients de la préparation;
- si votre cœur bat plus vite que la normale;
- pour le traitement du travail prématuré ou des fausses couches.

L'ingrédient médicinal est :
Le sulfate de salbutamol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
Le chlorure de sodium, l'acide sulfurique dilué et l'eau.

La présentation :
Solution pour inhalation par la bouche; 1 mg/mL ou 2 mg/mL.

VENTOLIN NEBULES® est :
- prédilué;
- exempt d'agent de conservation;
- offert en doses unitaires (chaque ampoule contient une dose prête à utiliser).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser VENTOLIN NEBULES® si :
- vous avez déjà cessé de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- vous êtes actuellement traité pour un problème de thyroïde;
- vous êtes actuellement traité pour l'hypertension ou un trouble cardiaque;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des antécédents de convulsions;
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez :
  - des médicaments appelés dérivés de la xanthine (comme la théophylline),
  - des corticostéroïdes pour traiter l'asthme,
  - des comprimés qui stimulent l'excrétion d'urine (diurétiques);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car la prise de VENTOLIN NEBULES® pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé; le médecin soupèsera les avantages qu'il y a à suivre le traitement par VENTOLIN NEBULES® pendant que vous êtes enceinte et les risques que cela présente pour l'enfant à naître;
- vous allaitez, car on ne sait pas si VENTOLIN NEBULES® passe dans le lait maternel.

De rares cas d'acidose lactique (trop grande quantité d'acide lactique dans le sang) ont été signalés chez des patients recevant des doses élevées de VENTOLIN NEBULES®. Si vous présentez des symptômes (voir le tableau sur les effets secondaires graves), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous n'obtenez plus un aussi bon soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique que d'habitude ou si l'effet du médicament dure moins de trois heures, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Si vous

remarquez une aggravation soudaine de l'essoufflement et si votre respiration devient sifflante peu après la prise de votre médicament, dites-le à votre médecin le plus tôt possible. Il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et qu'il nécessite l'ajout d'un autre type de médicament.

Vous devriez toujours avoir à portée de la main d'autres médicaments contre l'asthme, de sorte que vous puissiez les utiliser immédiatement si vous faites une crise d'asthme.

Effets chez les enfants :
Les enfants peuvent présenter :

- des changements dans les habitudes de sommeil;
- des changements de comportement se manifestant notamment par de l'agitation et de l'excitabilité (hyperactivité);
- des hallucinations (perceptions visuelles ou auditives imaginaires).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments utilisés en médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec VENTOLIN NEBULES® :

- les antidépresseurs;
- les médicaments contre les allergies;
- les médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle, y compris le propranolol;
- les diurétiques (médicaments qui stimulent l'excrétion d'urine);
- les bronchodilatateurs, utilisés pour ouvrir les voies respiratoires (comme d'autres médicaments contre l'asthme);
- l'épinéphrine;
- la digoxine, un médicament pour le cœur.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

VENTOLIN NEBULES® **doit uniquement être inhalé** à l'aide d'un nébuliseur. Il ne doit jamais être injecté ni avalé.

Évitez que VENTOLIN NEBULES® ou la brume produite par le nébuliseur entre en contact avec vos yeux.

Utilisez votre nébuliseur dans une pièce bien aérée, car une certaine quantité de brume sera libérée dans l'air et pourrait être inhalée par quelqu'un d'autre.

Utilisez VENTOLIN NEBULES® conformément aux directives de votre médecin. Pendant l'administration, votre médecin voudra peut-être surveiller votre sang.

L'effet de VENTOLIN NEBULES® peut durer jusqu'à six heures, mais il devrait durer au moins quatre heures. **S'il dure moins de trois heures, si vous remarquez une aggravation soudaine de votre essoufflement et si vous avez une respiration sifflante après avoir pris VENTOLIN NEBULES®, communiquez immédiatement avec votre médecin puisque ce sont habituellement des signes d'aggravation de l'asthme.** N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans d'abord consulter votre médecin, **car vous pourriez vous sentir encore plus mal**. Si vos symptômes s'aggravent, avertissez-en votre médecin aussitôt que possible.

Quand vous utilisez VENTOLIN NEBULES®, vous ne devez prendre d'autres médicaments (y compris des médicaments antiasthmatiques) que si votre médecin vous les a prescrits.

Si vous prenez régulièrement VENTOLIN NEBULES® deux fois par jour ou plus et que vous ne prenez aucun autre médicament antiasthmatique, vous devez en parler à votre médecin qui pourrait vouloir réévaluer votre plan de traitement. Si vous n'obtenez pas de soulagement malgré 3 ou 4 traitements par jour, communiquez avec votre médecin. N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans d'abord consulter votre médecin.

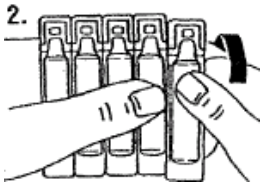
Dose habituelle :
Adultes et adolescents de 13 ans et plus : une ampoule (de 2,5 mg ou de 5 mg). Le traitement peut être répété quatre fois par jour, au besoin.

Enfants (5-12 ans) : une ampoule (2,5 mg). Le traitement peut être répété quatre fois par jour, au besoin.
Une ampoule (5 mg) peut être utilisée dans les cas plus réfractaires. Le traitement peut être répété quatre fois par jour, au besoin.

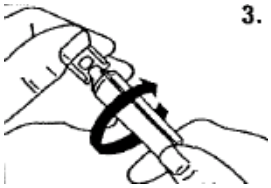
Comment utiliser VENTOLIN NEBULES® :

1. Préparez le nébuliseur à recevoir la solution, conformément aux directives du fabricant.
2. Pour ouvrir le plateau d'aluminium, relevez le coin marqué d'une flèche noire et tirez (voir le diagramme 1). N'enlevez pas complètement le couvercle. Sortez toutes les ampoules.

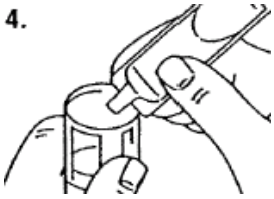
3. Pour détacher VENTOLIN NEBULES®, tirez une ampoule vers le bas tout en tenant les autres bien solidement (voir le diagramme 2). Remettez les autres ampoules dans le plateau en aluminium, rabattez le couvercle en aluminium et replacez le plateau dans sa boîte.



4. Pour ouvrir une ampoule, tenez bien solidement le haut de l'ampoule et appliquez un mouvement de torsion à la partie inférieure (voir le diagramme 3).



5. Dirigez l'ouverture de l'ampoule dans la chambre de nébulisation du nébuliseur et pressez délicatement (voir le diagramme 4). Assurez-vous d'avoir vidé complètement l'ampoule.



6. Agitez délicatement le nébuliseur et installez-y un embout buccal ou un masque facial. Branchez le tout à une pompe à air ou à oxygène, pour instaurer le traitement.
7. Inspirez aussi calmement et régulièrement que possible jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de buée dans la chambre du nébuliseur. Le traitement est alors terminé.
8. Une fois le traitement terminé, jetez ce qui reste de solution à l'intérieur de la chambre de nébulisation.

Enfants - VENTOLIN NEBULES® doit être utilisé sous la surveillance d'un adulte qui connaît le mode d'emploi approprié du nébuliseur et qui se conformera aux directives du médecin.

Conservation de VENTOLIN NEBULES® et entretien du nébuliseur

Nettoyage du nébuliseur :
Après chaque utilisation, nettoyez le nébuliseur de la façon suivante :

1. Détachez le tube d'alimentation en gaz et démontez le nébuliseur.
2. Lavez à l'eau chaude savonneuse. Rincez le tube à l'eau.
3. Pour nettoyer les tubes d'admission :
   a. Mettez 3 mL de solution de détergent dans la chambre de nébulisation, remontez l'unité et faites fonctionner durant 2 minutes.
   b. Démontez et rincez la chambre de nébulisation à l'eau chaude; mettez-y 3 mL d'eau chaude, remontez l'unité et faites fonctionner durant 2 autres minutes.
   c. Démontez et rincez à l'eau chaude.
4. Pour sécher la tubulure externe :
   a. Raccordez le tube du nébuliseur à la pompe à l'aide du tube d'alimentation.
   b. Mettez la pompe en marche et faites circuler l'air durant une minute. En cas d'obstruction, nettoyez les ouvertures et les raccords avec du détergent, puis rincez à l'eau.
   c. Remontez le tout.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes. Apportez ce dépliant ou votre médicament avec vous pour que le personnel de l'hôpital ou du centre antipoison sache ce que vous avez pris.

Si, par accident, vous prenez **une dose plus importante que celle qui est prescrite**, vous ressentirez probablement des effets secondaires comme des battements cardiaques plus rapides, des maux de tête, des tremblements ou de l'agitation. Ces effets disparaissent généralement en quelques heures, mais vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible.

Oubli d'une dose :
Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez la dose suivante à l'heure prévue, ou avant si votre respiration devient sifflante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

Effets sur le cœur
- Battements cardiaques plus rapides que d'habitude
- Palpitations
- Hypertension

Effets sur le système nerveux
- Maux de tête
- Léger tremblement
- Sentiment d'anxiété ou d'irritabilité
- Sentiment de fatigue ou de faiblesse

- Difficulté à dormir (insomnie)
- Hyperactivité chez les enfants
- Étourdissements, vertige
- Somnolence

Effets sur les muscles et les articulations
- Crampes musculaires

Autres effets
- Nausées et vomissements
- Douleur ou malaise à la poitrine
- Bouffées vasomotrices (rougeur du visage)
- Difficulté à uriner
- Goût inhabituel dans la bouche
- Gorge sèche ou irritée

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien*
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare	**Bronchospasme :** Augmentation de la respiration sifflante ou du serrement à la poitrine ou difficulté à respirer.			✓
	Réactions allergiques (hypersensibilité) : Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, s'accompagnant d'une difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes d'œdème de Quincke). Éruption cutanée, ou autre effet sur la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre. Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop faible (signe d'hypotension).			✓
	Respiration profonde et rapide, vomissements, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, malaise (signes d'acidose lactique - trop grande quantité d'acide lactique dans le sang).			✓
Rare	Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie).	✓		
	Hallucinations chez les enfants : perceptions visuelles ou auditives imaginaires		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive.
Si VENTOLIN NEBULES® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce produit hors de la vue et de la portée des enfants.

Si vous avez besoin de prendre VENTOLIN NEBULES®, n'ouvrez qu'un plateau d'aluminium à la fois. Utilisez les cinq ampoules avant d'ouvrir un autre plateau. Inscrivez la date à laquelle vous ouvrez le plateau pour la première fois. Jetez toute ampoule qui n'a pas été utilisée dans les trois mois qui suivent l'ouverture du plateau.

Conservez VENTOLIN NEBULES® à une température de 2 à 25 °C, à l'abri de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
  - **en l'envoyant par la poste au**

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. **NE LE JETEZ DONC PAS** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.gsk.ca
ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 02 octobre 2014

© 2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
®VENTOLIN et VENTOLIN NEBULES sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.